

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 D 239/96

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 413/04

A 61 K 31/505

DEUTSCHES PATENTAMT



DE 26 52 144 A 1

①1

Offenlegungsschrift 26 52 144

②1

Aktenzeichen:

P 26 52 144.8

②2

Anmeldetag:

16. 11. 76

④3

Offenlegungstag:

18. 5. 78

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung:

Neue Chinazolindione

⑦1

Anmelder:

Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt

⑦2

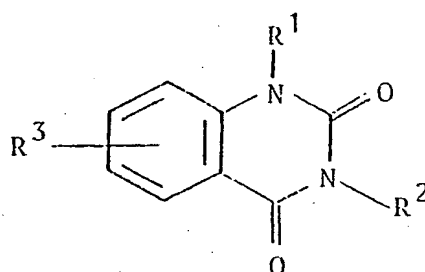
Erfinder:

Giral, Louis, Montpellier (Frankreich)

DE 26 52 144 A 1

Patentansprüche

1. Chinazolindione der allgemeinen Formel I



I

wörin

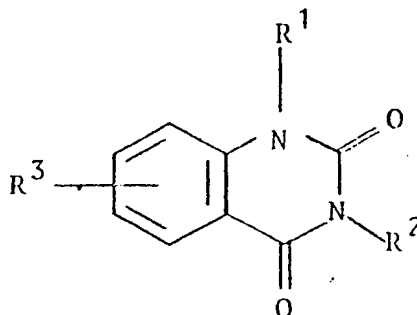
- 5 R^1 Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen; durch $-\text{COOR}^4$, OH, Pyridyl, Piperidino, Morpholino/oder Dimethylamino substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen; Benzyl; durch Methyl, Chlor oder Brom einfach im Phenylring substituiertes Benzyl; Propargyl; Naphthyl; Benzoyl; oder Alkenyl mit
- 10 2 - 4 C-Atomen bedeutet; oder, sofern $R^2 = \text{H}$ und R^3 Halogen bedeuten, Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl bedeutet; und, sofern R^2 Benzyl oder durch Methyl substituiertes Phenyl bedeutet, zusätzlich auch H
- 15 sein kann;
- R^2 Benzyl; durch Pyridyl oder Morpholino substituiertes Methyl oder Äthyl; oder durch Methyl substituiertes Phenyl bedeutet; und, falls R^1 Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder
- 20 3,4-Xylyl und R^3 Halogen bedeuten, Wasserstoff ist;

ORIGINAL INSPECTED

809820/0446

- 5 R^3 H oder Halogen bedeutet, mit der Maßgabe, daß R^3 Halogen ist, wenn entweder R^1 Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen oder durch $-COOC_2H_5$ oder Morpholino substituiertes Äthyl und R^2 durch Methyl substituiertes Phenyl bedeuten; oder wenn R^1 Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl bedeutet und R^2 Wasserstoff ist; und
- 10 R^4 H oder Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen bedeutet, sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und quartären Salze.
- 15 2. 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-(2,3-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion.
3. 1-(4-Pyridylmethyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chianzolin-2,4-dion-pikrat.
4. 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion.
5. 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion-hydrochlorid.
- 20 6. 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion-oxalat.
7. 3-(2,6-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion.

8. Verfahren zur Herstellung von Chinazolindionen
der allgemeinen Formel I



I

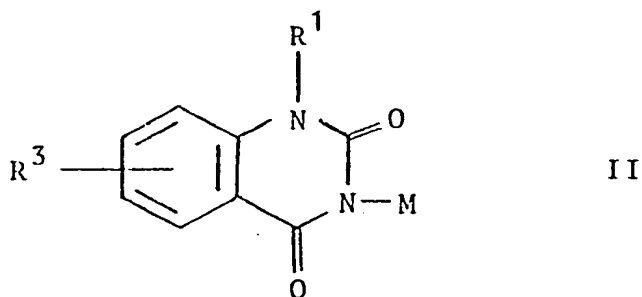
worin

- 5 R^1 Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen; durch $-COOR^4$, OH, Pyridyl, Piperidino, Morpholino oder Dimethylamino substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen; Benzyl; durch Methyl, Chlor oder Brom einfach im Phenylring substituiertes Benzyl; Propargyl; Naphthyl; Benzoyl; oder Alkenyl mit 10 2 - 4 C-Atomen bedeutet; oder, sofern $R^2 = H$ und R^3 Halogen bedeuten, Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl bedeutet; und, 15 sofern R^2 Benzyl oder durch Methyl substituiertes Phenyl bedeutet, zusätzlich auch H sein kann;
- R^2 Benzyl; durch Pyridyl oder Morpholino substituiertes Methyl oder Äthyl; oder durch 20 Methyl substituiertes Phenyl bedeutet; und, falls R^1 Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl und R^3 Halogen bedeuten, Wasserstoff ist;

809820/0446

5 R^3 H oder Halogen bedeutet, mit der Maßgabe, daß R^3 Halogen ist, wenn entweder R^1 Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen oder durch $-COOC_2H_5$ oder Morpholino substituiertes Äthyl und R^2 durch Methyl substituiertes Phenyl bedeuten; oder wenn R^1 Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl bedeutet und R^2 Wasserstoff ist; und

10 R^4 H oder Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen bedeutet, sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und quartären Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

15 M ein Äquivalent eines Alkali- oder Erdalkalimetallatoms bedeutet, und

R^1 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



20 worin

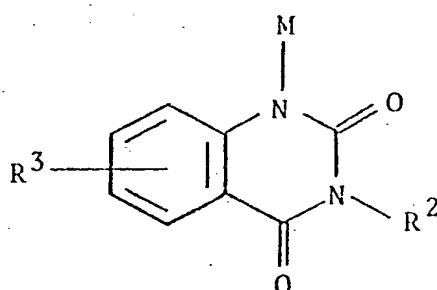
809820/0446

X ein Halogenatom oder Alkyl- oder Arylsulfonyl-
oxy bedeutet, und

R² die oben angegebene Bedeutung hat,

oder einem ihrer Säureadditionssalze umgesetzt,

5 oder daß man eine Verbindung der Formel IV



IV

worin

R², R³ und M die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V

10

R¹-X

V

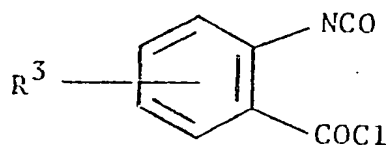
worin

R¹ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oder einem ihrer Säureadditionssalze umgesetzt,

oder daß man eine Verbindung der Formel VI

2652144

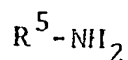


VI

worin

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,
mit einer Verbindung der Formel VII

5



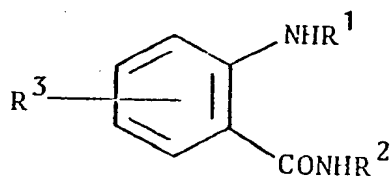
VII

worin

R^5 Benzyl; oder durch Methyl substituiertes
Phenyl bedeutet,

umsetzt,

10 oder daß man eine Verbindung der Formel VIII

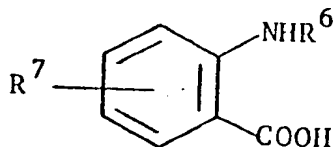


VIII

worin

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Phosgen umgesetzt, oder daß man eine Verbindung der
15 Formel IX



IX

809820/0446

worin

R^6 Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl
und

R^7 Halogen bedeutet,

5 mit Harnstoff umgesetzt, oder daß man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I (R^1 = durch COOR^4 substituirtes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) den Rest R^4 durch Umsetzen mit einem hydrolysierenden Mittel oder einem veresternden Mittel in einen anderen Rest
10 R^4 umwandelt, oder daß man eine Verbindung der Formel I durch Umsetzen mit einer Säure in eines ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze umwandelt, oder durch Behandeln mit einer Base aus einem ihrer Säureadditionssalze in Freiheit setzt, oder daß
15 man eine Verbindung der Formel I mit einem quarternisierenden Mittel umsetzt.

9. Mittel, enthaltend in der Pharmazie übliche Träger- oder Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I
20 enthält.

10. Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I zusammen mit
25 mindestens einem in der Pharmazie üblichen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls mit einem weiteren Wirkstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

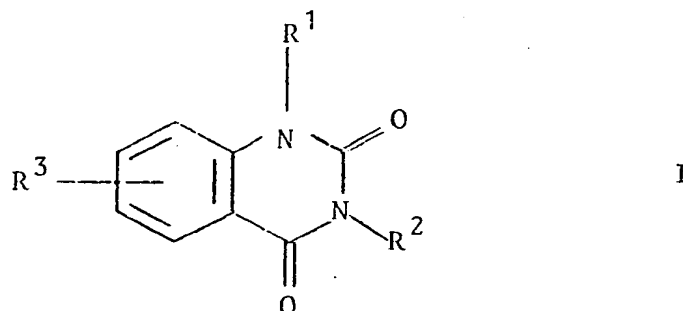
809820/0446

BAD ORIGINAL

Merck Patentgesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

Neue Chinazolindione

Die Erfindung betrifft neue Chinazolindione der allgemeinen Formel I



5 worin

10 R^1 Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen; durch $-COOR^4$, OH, Pyridyl, Piperidino, Morpholino oder Dimethylamino substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen; Benzyl; durch Methyl, Chlor oder Brom einfach im Phenylring substituiertes Benzyl; Propargyl; Naphthyl; Benzoyl; oder Alkenyl mit 2 - 4 C-Atomen bedeutet; oder, sofern $R^2 =$ H und R^3 Halogen bedeuten, Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl bedeutet; und,

15 sofern R^2 Benzyl oder durch Methyl substituiertes Phenyl bedeutet, zusätzlich auch H sein kann;

809820/0446

R² Benzyl; durch Pyridyl oder Morpholino substituiertes Methyl oder Äthyl; oder durch Methyl substituiertes Phenyl bedeutet; und, falls R¹ Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl und R³ Halogen bedeuten, Wasserstoff ist;

R³ H oder Halogen bedeutet, mit der Maßgabe, daß R³ Halogen ist, wenn entweder R¹ Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen oder durch -COOC₂H₅ oder Morpholino substituiertes Äthyl und R² durch Methyl substituiertes Phenyl bedeuten; oder wenn R¹ Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl bedeutet und R² Wasserstoff ist; und

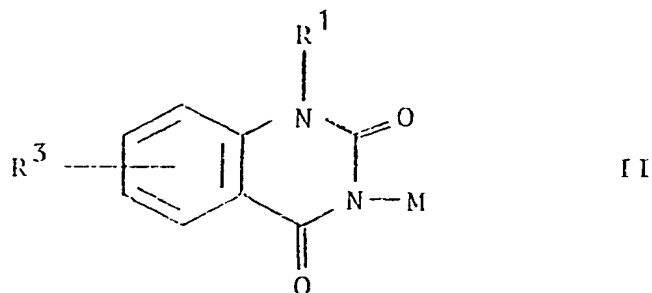
R⁴ H oder Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen bedeutet, sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und quartären Salze.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung neuer Verbindungen, die vor allem vorteilhaft zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können. Diese Aufgabe wurde gelöst durch das Auffinden der neuen Verbindungen der Formel I.

Es wurde gefunden, daß die Chinazolindione der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. So treten vor allem analgetische und antiinflammatorische Wirkungen auf; einzelne der Verbindungen können auch sedative Eigenschaften zeigen. Die Verbindungen der Formel I können daher grundsätzlich als nichtsteroidale Analgetika bzw. antiinflammatorische Mittel Verwendung finden. Sie können auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind daher Verbindungen der Formel I, in denen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, das darin besteht, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

10 M ein Äquivalent eines Alkali- oder Erdalkali-metallatoms bedeutet, und

R^1 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



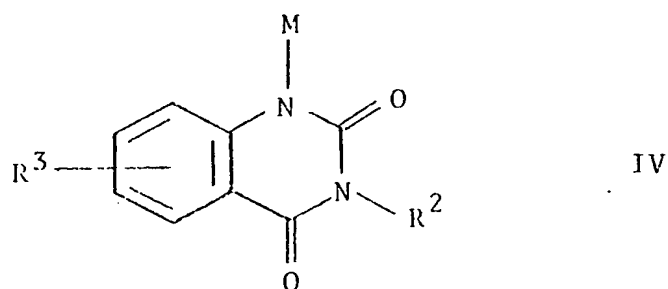
worin

15 X ein Halogenatom oder Alkyl- oder Arylsulfonyl-oxy bedeutet, und

R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

oder einem ihrer Säureadditionssalze umgesetzt,

oder daß man eine Verbindung der Formel IV



worin

R^2 , R^3 und M die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5 mit einer Verbindung der Formel V

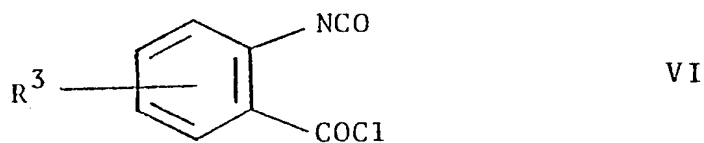


worin

R^1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oder einem ihrer Säureadditionssalze umgesetzt,

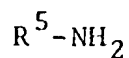
10 oder daß man eine Verbindung der Formel VI



worin

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel VII



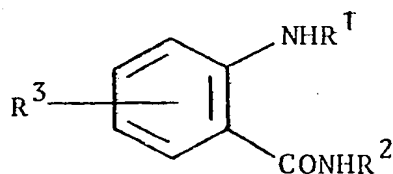
VII

worin

- 5 R^5 Benzyl; oder durch Methyl substituiertes Phenyl bedeutet,

umsetzt,

oder daß man eine Verbindung der Formel VIII

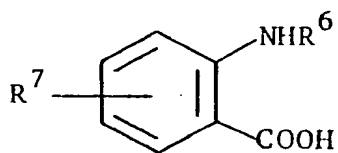


VIII

worin

- 10 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Phosgen umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IX



IX

worin

- 15 R^6 Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl und

R^7 Halogen bedeutet,

mit Harnstoff umgesetzt, oder daß man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I (R^1 = durch $COOR^4$ substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) den Rest R^4 durch Umsetzen mit einem hydrolysierenden Mittel
5 oder einem veresternden Mittel in einen anderen Rest R^4 umwandelt, oder daß man eine Verbindung der Formel I durch Umsetzen mit einer Säure in eines ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze umwandelt, oder durch Behandeln mit einer Base aus einem
10 ihrer Säureadditionssalze in Freiheit setzt, oder daß man eine Verbindung der Formel I mit einem quarternisierenden Mittel umsetzt.

Ebenso sind Mittel Gegenstand der Erfindung, welche in der Pharmazie übliche Träger- oder Hilfsstoffe enthalten,
15 dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und/oder eines ihrer quartären Salze enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur
20 Herstellung eines der vorstehend genannten Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und/oder eines ihrer quartären Salze zusammen mit mindestens
25 einem in der Pharmazie üblichen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls zusammen mit einem weiteren Wirkstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Bei den genannten Mitteln handelt es sich vor allem um pharmazeutische Zubereitungen, die in einem therapeutischen Verfahren Verwendung finden können.
30

Wenn R^1 Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen bedeutet, so sind diese Alkylreste vorzugsweise unverzweigt. Bevorzugte Alkylreste sind daher Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl. Besonders bevorzugt sind die Alkylreste mit 1 - 4 C-Atomen. R^1 kann aber auch ein verzweigter Alkylrest mit 1 - 6, insbesondere 1 - 4 C-Atomen sein, beispielsweise Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Isohexyl, sek.-Butyl, 1-Methylbutyl, 1-Äthylpropyl, 2-Methylbutyl oder tert.-Butyl. Von den verzweigten Alkylresten R^1 ist der Isobutylrest besonders bevorzugt.

R^1 kann auch einen Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen bedeuten, der durch $COOR^4$, OH, Pyridyl, Piperidino oder Morpholino substituiert ist. Sofern R^1 einen substituierten Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, ist er vorzugsweise nur einfach substituiert; er kann aber auch mehrfach substituiert sein, insbesondere können 2 oder mehr OH-Gruppen vorhanden sein. Vorzugsweise haben die so substituierten Alkylreste 1 - 3, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. R^4 kann Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 - 3 C-Atomen wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl bedeuten. Bei den durch $COOR^4$ substituierten Alkylresten mit 1 - 4 C-Atomen handelt es sich daher vorzugsweise um die folgenden Reste: Hydroxycarbonylmethyl, Methoxycarbonylmethyl, Äthoxycarbonylmethyl, 2-Hydroxycarbonyläthyl, 2-Äthoxycarbonyläthyl, 3-Hydroxycarbonylpropyl, 3-Äthoxycarbonylpropyl, 4-Hydroxycarbonylbutyl oder 4-Äthoxycarbonylbutyl. Neben den hier genannten endständig durch $COOR^4$ substituierten Alkylresten mit 1 - 4 C-Atomen kommen selbstverständlich auch die anderen durch $COOR^4$ substituierten Alkylreste mit 1 - 4 C-Atomen in Frage, welche nicht endständig, sondern an einer beliebigen anderen Stelle durch $COOR^4$ substituiert sind. Beispielfhaft seien genannt: 1-Äthoxycarbonyläthyl, 1-Äthoxycarbonylpropyl, 2-Äthoxycarbonylpropyl und 1-Äthoxycarbonylbutyl.

Wenn R¹ einen durch eine oder mehrere OH-Gruppen substituierten Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, so sind die monosubstituierten unverzweigten Alkylgruppen mit 1 - 4 C-Atomen bevorzugt. Beispielfhaft seien ge-
 5 nannt: 2-Hydroxyäthyl, 2-Hydroxypropyl, 2-Hydroxybutyl, 3-Hydroxypropyl, 3-Hydroxybutyl und 4-Hydroxybutyl. Von den mehrfach durch OH-Gruppen substituierten Alkylresten mit 1 - 4 C-Atomen seien beispielsweise genannt: 2,3-Dihydroxypropyl, 2,3-Dihydroxybutyl, 2,4-
 10 Dihydroxybutyl und 3,4-Dihydroxybutyl.

Wenn R¹ durch Pyridyl, Piperidino oder Morpholino substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen darstellt, so ist dieser Rest vorzugsweise nur durch einen der genannten Heterocyclen substituiert. Handelt es sich bei dem
 15 Substituenten um eine Pyridylgruppe, so ist R¹ vorzugsweise eine Pyridylmethylgruppe, insbesondere die 4-Pyridylmethylgruppe. Sofern es sich bei dem Substituenten um die Morpholinogruppe handelt, ist R¹ vorzugsweise die 2-Morpholinoäthylgruppe. Falls der Substituent
 20 ein Piperidinorest ist, bedeutet R¹ insbesondere den 2-Piperidinoäthyl- oder den 3-Piperidinopropylrest. Daneben können selbstverständlich auch alle anderen Alkylreste mit 1 - 4 C-Atomen durch Pyridyl, Piperidino oder Morpholino substituiert sein. Beispielsweise handelt es
 25 sich dann bei R¹ um unverzweigte Pyridylalkylreste mit 1 - 4 C-Atomen, vorzugsweise um die entsprechenden 4-Pyridylalkylreste wie 2-(4-Pyridyl)-äthyl, 2-(4-Pyridyl)-propyl, 2-(4-Pyridyl)-butyl, 3-(4-Pyridyl)-propyl oder 4-(4-Pyridyl)-butyl; 2-Morpholinopropyl,
 30 2-Morpholinobutyl, 3-Morpholinopropyl, 3-Morpholinobutyl oder 4-Morpholinobutyl; 2-Piperidinopropyl, 2-Piperidino-

butyl, 3-Piperidinobutyl oder 4-Piperidinobutyl.

R¹ kann auch ein durch Dimethylamino substituierter Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen sein. Vorzugsweise ist dann der Alkylrest nur durch eine Dimethylaminogruppe, insbesondere endständig substituiert. Es handelt sich dann beispielsweise um folgende Reste: 2-Dimethylaminoäthyl, 2-Dimethylaminopropyl, 2-Dimethylaminobutyl, 3-Dimethylaminopropyl, 3-Dimethylaminobutyl oder 4-Dimethylaminobutyl.

- 10 Weiterhin kann R¹ einen Benzyl-, einen Propargyl-, einen Naphthyl- oder einen Benzoylrest bedeuten. Wenn R¹ einen im Phenylring einfach durch Methyl, Chlor oder Brom substituierten Benzylrest bedeutet, so handelt es sich um die 2-Methylbenzyl-, 3-Methylbenzyl-, 4-Methylbenzyl-,
15 2-Chlorbenzyl-, 3-Chlorbenzyl-, 4-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl-, 3-Brombenzyl- oder 4-Brombenzylgruppe. Die in 3- oder 4-Stellung substituierten Benzylreste sind bevorzugt.

- 20 Wenn R² ein Wasserstoffatom bedeutet und R³ ein Halogenatom ist, dann ist R¹ auch Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder der 3,4-Dimethylphenylrest. Die Methoxy- bzw. Äthoxygruppe befindet sich vorzugsweise in der ortho- oder para-Stellung; sie kann aber auch in der meta-Stellung auftreten.

- 25 R¹ kann darüber hinaus auch einen Alkenylrest mit 2 - 4 C-Atomen bedeuten. Bevorzugt sind der Allyl-, 2-Butenyl- und 2-Methylallylrest. Weiterhin kommen folgende Gruppen in Frage: Vinyl, 1-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl und 1-Methyl-1-propenyl.

809820/0446

Schließlich kann R^1 auch ein Wasserstoffatom sein, wenn R^2 entweder Benzyl oder eine durch Methyl substituierte Phenylgruppe bedeutet.

R^2 bedeutet neben Benzyl auch eine durch Pyridyl oder Morpholino substituierte Methyl- oder Äthylgruppe. Falls die Methyl- oder Äthylgruppe durch Pyridyl substituiert ist, so handelt es sich vorzugsweise um 4-Pyridylmethyl oder 2-(4-Pyridyl)-äthyl. Es kommen aber auch in Frage 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 1-(4-Pyridyl)-äthyl, 1-(2-Pyridyl)-äthyl, 1-(3-Pyridyl)-äthyl, 2-(2-Pyridyl)-äthyl oder 2-(3-Pyridyl)-äthyl.

R^2 kann auch eine durch Methylgruppen substituierte Phenylgruppe bedeuten. Vorzugsweise ist dies ein durch zwei Methylgruppen substituierter Phenylrest, insbesondere der 2,3-Xylyl-, der 2,4-Xylyl- und der 2,6-Xylylrest. Es kommen aber auch in Frage 2,5-Xylyl-, 3,4-Xylyl- und 3,5-Xylylgruppen.

R^2 bedeutet Wasserstoff, wenn R^1 eine Methoxyphenyl-, Äthoxyphenyl- oder 3,4-Xylylgruppe ist und R^3 Halogen bedeutet.

R^3 bedeutet neben Wasserstoff auch Halogen. Bevorzugte Halogenatome sind Chlor und Brom, es kann sich aber auch um Fluor oder Jod handeln. Wenn R^3 ein Halogenatom bedeutet, so befindet sich dieses Halogenatom vorzugsweise in der 7-Stellung des Chinazolinsystems; es kann aber auch in den Stellungen 5, 6 oder 8 auftreten. Wenn R^1 einen Alkylrest mit 1 - 6 C-Atomen oder durch Äth-

809820/0446

oxycarbonyl oder Morpholino substituiertes Äthyl bedeutet und gleichzeitig R^2 einen durch Methyl substituierten Phenylrest darstellt, so muß R^3 Halogen sein. Gleiches gilt, wenn R^1 Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl
5 oder 3,4-Xylyl bedeutet und R^2 gleichzeitig Wasserstoff ist.

R^4 bedeutet neben Wasserstoff auch Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen, insbesondere Äthyl, aber auch Methyl, Propyl oder Isopropyl.

10 Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens eines der Symbole R^1 bis R^4 eine der vorstehend als bevorzugt angegebenen Bedeutungen hat. Einige dieser bevorzugten Gruppen von Verbindungen können durch die nachstehenden Teilformeln
15 Ia bis Ig gekennzeichnet werden, die sonst der Formel I entsprechen und in denen die nicht näher bezeichneten Symbole die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch

in Ia $R^3 = H$ oder Cl,

20 in Ib $R^1 = H$ oder Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen, und
 $R^2 = 2,3\text{-Xylyl}, 2,4\text{-Xylyl}, 2,5\text{-Xylyl}$ oder
2,6-Xylyl,

in Ic $R^1 = \text{Alkenyl mit } 2 - 4 \text{ C-Atomen oder Propargyl, und}$
25 $R^2 = 2,3\text{-Xylyl}, 2,4\text{-Xylyl}, 2,5\text{-Xylyl}$ oder
2,6-Xylyl,

in Id $R^1 = \text{Wasserstoff, und}$
 $R^2 = 2,3\text{-Xylyl}, 2,4\text{-Xylyl}, 2,5\text{-Xylyl}$ oder
2,6-Xylyl,

809820/0446

- in Ie R^1 = Alkenyl mit 2 - 4 C-Atomen, und
 R^2 = 2-Morpholinoäthyl oder 4-Pyridylmethyl,
 in If R^1 = 2-Morpholinoäthyl, 4-Pyridylmethyl,
 2-Piperidinoäthyl oder 3-Piperidinopropyl,
 5 und
 R^2 = 2,4-Xylyl, 2,6-Xylyl,
 in Ig R^1 = Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl, 3,4-
 Xylyl,
 R^2 = Wasserstoff und
 10 R^3 = 7-Cl,

sowie die physiologisch unbedenklichen Säureadditions-
 salze und quartären Salze dieser Verbindungen.

- Bei den im folgenden beschriebenen Reaktionen zur Her-
 stellung der Ausgangsverbindungen aber auch der Verbin-
 15 dungen der Formel I handelt es sich um Analogieverfahren.
 Ihre Reaktionsbedingungen können den Standardwerken der
 präparativen organischen Chemie entnommen werden, z. B.
 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-
 Thieme-Verlag, Stuttgart oder Organic Syntheses, J.
 20 Wiley, New York - London - Sydney.

- Die Verbindungen der Formel II sind teils bekannt, teils
 neu. Die Reste R^1 und R^3 haben die oben bei Formel I
 angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Be-
 deutungen. M bedeutet vorzugsweise ein Äquivalent
 25 eines Alkalimetallatoms wie Lithium, Natrium oder
 Kalium, wobei Natrium besonders bevorzugt ist,
 aber auch ein Äquivalent eines Erdalkalimetallatoms,
 vorzugsweise 1/2 Kalzium. Die neuen Verbindungen
 der Formel II können in Analogie zu den bekannten
 30 Verbindungen der Formel II nach literaturbekannten

809820/0446

- Standardmethoden aus bekannten Vorprodukten hergestellt werden. Es ist z. B. möglich 1H,3H-China-
zolin-2,4-dione, welche sonst den Verbindungen der
Formel II entsprechen, in denen aber M durch Wasser-
5 stoff ersetzt ist, mit stark basischen Alkalimetall-
oder Erdalkalimetallverbindungen, vorzugsweise den
entsprechenden Alkoholaten, Amiden oder insbesondere
Hydriden wie Natriumhydrid, umzusetzen. Man arbeitet
in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels,
10 vorzugsweise in trockenem Dimethylformamid oder
Dimethylsulfoxid. Die Verbindungen der Formel II
werden in der Regel aus dem Reaktionsgemisch nicht
isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen
der Formel I umgesetzt.
- 15 Die Verbindungen der Formel III und ihre Säure-
additionssalze sind bekannt. R^2 hat die bei der
Formel I angegebenen, insbesondere die als bevor-
zugt genannten Bedeutungen. X bedeutet ein Halogen-
atom, vorzugsweise Chlor oder Brom, aber auch z. B.
20 Jod oder einen Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyl-
oxyrest. Die chemische Natur der Alkyl- bzw.
Arylreste ist nicht kritisch, da sie nicht
in den Verbindungen der Formel I aufscheinen. Be-
vorzugte Alkylsulfonyloxyreste sind solche mit bis
25 zu 4 C-Atomen, insbesondere der Methylsulfonyloxy-
und der Äthylsulfonyloxyrest. Bevorzugte Arylsulfonyl-
oxyreste haben bis zu 10 C-Atome; besonders bevor-
zugt sind die Phenyl-, p-Tolyl-, p-Bromphenyl-,
 α -Naphthyl- und β -Naphthylsulfonyloxyreste.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III erfolgt im allgemeinen zwischen etwa 0 ° und etwa 95 °, vorzugsweise arbeitet man bei Raumtemperatur. Als Lösungsmittel dient in
5 der Regel jenes, welches bereits zur Herstellung der Verbindungen der Formel II verwendet wurde. Vorzugsweise tropft man eine Lösung der Verbindung der Formel III in einem inerten organischen Lösungsmittel, insbesondere dem für die Herstellung der Formel II ge-
10 wählten Lösungsmittel, zu dem Reaktionsgemisch, welches die Verbindungen der Formel II erhält. Die Reaktionszeiten liegen zwischen etwa 30 Minuten und ca. 8 Stunden.

Die Verbindungen der Formel IV sind teils bekannt,
15 teils neu. Die neuen Verbindungen der Formel IV können in Analogie zu den bekannten Verbindungen der Formel IV ebenfalls nach literaturbekannten Standardmethoden aus bekannten Vorprodukten hergestellt werden. Man kann beispielsweise Verbindungen, die sonst der Formel
20 IV entsprechen, in denen aber M durch Wasserstoff ersetzt ist, in der oben für die Herstellung der Verbindungen der Formel II beschriebenen Weise mit basischen Alkalimetall- oder Erdalkalimetallverbindungen umsetzen. Besonders geeignete basische Ver-
25 bindungen sind die vorstehend als bevorzugt genannten Alkoholate, Amide oder Hydride. Es ist zweckmäßig, die derart hergestellten Verbindungen der Formel IV nicht aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umzusetzen.

809820/0446

Die Verbindungen der Formel V und ihre Säureadditionssalze sind bekannt. R¹ hat die oben bei Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen. X hat die oben bei der Formel III angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V erfolgt unter den vorstehend für die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III beschriebenen Reaktionsbedingungen.

Die Verbindungen der Formel VI sind teils neu, teils vorbekannt. Neue Verbindungen der Formel VI können in Analogie zu literaturbekannten Methoden, wie sie beispielsweise im britischen Patent 752 105 beschrieben sind, aus bekannten Vorprodukten hergestellt werden. Es ist beispielsweise möglich, Anthranilsäure oder entsprechende, durch Halogen substituierte Anthranilsäuren mit überschüssigem Phosgen in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise in Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol bei etwa 85 ° umzusetzen. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel VI werden in der Regel nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umgesetzt.

Bei den Verbindungen der Formel VII handelt es sich entweder um Benzylamin oder um Methylaniline wie m-, o-, p-Toluidin oder insbesondere die verschiedenen Xylidine. Die Verbindungen der Formel VII sind bekannt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel VII erfolgt vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Wasseraus-
schluß, beispielsweise in trockenen Kohlenwasserstoffen
5 wie Benzol oder Toluol und vorzugsweise unter Ver-
wendung eines tertiären Amins wie tri-Butylamin als
Katalysator. Die Reaktion wird vorzugsweise bei Tem-
peraturen zwischen etwa 0 ° und etwa + 40 ° durchge-
führt. Es ist vorteilhaft, in einer Inertgasatmosphäre
10 beispielsweise unter Stickstoff zu arbeiten.

Die Verbindungen der Formel VIII sind ebenfalls teils
neu, teils bekannt. Die neuen Verbindungen der Formel
VIII können in Analogie zu den bekannten Verbindungen
der Formel VIII nach literaturbekannten Standard-
15 methoden aus bekannten Vorprodukten hergestellt werden.
So ist es beispielsweise möglich, gegebenenfalls durch
Halogen substituierte 2-NHR¹-Benzoessäurechloride mit
den Aminen R²-NH₂ zu den gewünschten Verbindungen der
Formel VIII umzusetzen. Man arbeitet dabei beispiels-
20 weise nach der Methode von Schotten-Baumann.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel VIII mit
Phosgen erfolgt unter Reaktionsbedingungen wie sie
beispielsweise in der DOS 1 545 632 beschrieben sind.
Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen etwa 70 ° und
25 rund 150 ° C. In der Regel arbeitet man in Gegenwart
eines inerten Lösungsmittels, beispielsweise eines
Kohlenwasserstoffs, wie Benzol oder Toluol oder
eines Halogenkohlenwasserstoffs, wie Chlorbenzol,
wobei man in eine Lösung bzw. Suspension einer Verbin-
30 dung der Formel VIII in einem dieser Lösungsmittel bei
der gewünschten Reaktionstemperatur langsam Phosgen
einleitet. Die Reaktionszeit beträgt etwa 2 bis 6
Stunden. Der Endpunkt der Umsetzung kann dünnschicht-
chromatographisch festgestellt werden.

809820/0446

Die Verbindungen der Formel IX sind teils bekannt, teils neu. Die neuen Verbindungen der Formel IX können in Analogie zu den bekannten Verbindungen der Formel IX nach literaturbekannten Standardmethoden aus bekannten Vorstufen hergestellt werden.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IX mit Harnstoff erfolgt vorzugsweise ohne Lösungsmittel durch Verschmelzen der beiden Komponenten. Man arbeitet bei Temperaturen zwischen etwa 140 und etwa 230 °; die Reaktionszeit beträgt 4 bis 8 Stunden.

Eine erhaltene Verbindung der Formel I (R^1 = durch $COOR^4$ substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen und R^4 = Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen) kann durch Behandeln mit einem hydrolysierenden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I (R^1 = durch COOH substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) umgewandelt werden. Hydrolysierende Mittel sind wässrige Lösungen von Säuren oder Basen, vorzugsweise verdünnte wässrige Lösungen starker Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure; oder verdünnte wässrige Lösungen von vorzugsweise Alkalimetallhydroxyden oder -carbonaten wie NaOH, KOH oder Na_2CO_3 .

Eine erhaltene Verbindung der Formel I (R^1 = durch COOH substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) kann durch Umsetzen mit einem veresternden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I mit $R^1 = COOR^4$, R^4 = Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen) umgewandelt werden. Veresternde Mittel sind z. B. Alkohole mit 1 - 3 C-Atomen wie Methanol, Äthanol, Propanol und Isopropyl-

809820/0446

alkohol in Gegenwart einer starken organischen oder anorganischen Säure, beispielsweise einer Sulfonsäure wie p-Toluolsulfonsäure, oder einer Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure. Auch Diazomethane mit 1 - 3 C-Atomen sind geeignete veresternde Mittel, vorzugsweise Diazomethan.

Eine erhaltene Verbindung der Formel I kann ferner durch Behandeln mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz umgewandelt werden. Hierfür eignen sich vorzugsweise starke Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, z. B. Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder starke organische Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren wie Ameisensäure, Methan-, Äthan-, Benzol-, p-Toluol-, Dodezylbenzol- oder 2-Hydroxyäthansulfonsäure oder Laurylschwefelsäure, aber auch Tiglinsäure.

Man kann die Verbindungen der Formel I aus ihren Säureadditionssalzen auch durch Behandeln mit einer Base, vorzugsweise einem Alkalimetallhydroxyd oder einem Alkalimetallcarbonat wie NaOH, KOH, Na_2CO_3 oder K_2CO_3 in Freiheit setzen.

Schließlich ist es auch möglich eine Verbindung der Formel I durch Umsetzen mit einem quarternisierenden Mittel in ein quartäres Salz überzuführen. Als quarternisierende Mittel eignen sich beispielsweise Alkylhalogenide, vorzugsweise -bromide oder -jodide wie Methylbromid, Äthylbromid, Methyljodid oder Äthyljodid.

Die Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch
verträglichen Säureadditionssalze und quartären Salze
können im Gemisch mit festen, flüssigen und/oder
halbflüssigen Arzneimittelträgern als Arzneimittel in
5 der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als
Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische
Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale),
parenterale oder topikale Applikation eignen und mit
den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise
10 Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyäthylenglykole,
Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke
Magnesiumstearat, Talk, Vaseline, Cholesterin. Zur
enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten,
Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien,
15 zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise
ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen,
Emulsionen oder Implantate, für die topikale Anwendung
Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können
auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate
20 z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet
werden. Diese Zubereitungen können sterilisiert
sein und/oder Hilfsstoffe, wie Gleit-, Konservierungs-,
Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze
zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen,
25 Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten.
Die Zubereitungen können, falls erwünscht, auch weitere
Wirkstoffe enthalten, z. B. Antiphlogistika, und/oder Vitamine.
Intramuskulär applizierte Lösungen können z. B. zusammen mit
bekannten Analgetika verabreicht werden.
30

Die neuen Verbindungen werden in der Regel in Analogie
zu bekannten nichtsteroidalen Analgetika appliziert,
vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 10 und 5000,
insbesondere zwischen 100 und 1000 mg pro Dosierungs-

einheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen 50 und 500 mg/kg Körpergewicht bei oraler Applikation, zwischen 200 und 400 mg/kg Körpergewicht bei rektaler Applikation und zwischen 50 und 200 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Applikation. Die
5 spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindungen, vom Alter, Körpergewicht, dem
10 allgemeinen Gesundheitszustand, dem Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevor-
15 zugt.

Jede der in den folgenden Beispielen genannten Verbindungen der Formel I ist zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen besonders geeignet.

Beispiel 1

20 Man erhitzt ein Gemisch aus 27,85 g 4-Chlor-N-(2-methoxyphenyl)-anthranilsäure und 6 g Harnstoff 6 Stunden auf 200 °. Nach dem Erkalten kristallisiert man das Reaktionsprodukt aus Äthanol um und erhält 7-Chlor-1-(2-methoxyphenyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 186 °.

25 Analog erhält man aus

4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-anthranilsäure,
4-Chlor-N-(2-äthoxyphenyl)-anthranilsäure,
4-Chlor-N-(3,4-dimethylphenyl)-anthranilsäure

durch Umsetzen mit Harnstoff in der Schmelze

809820/0446

- 7-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-1H,3H-chinazolin-
2,4-dion, F = 252 - 254 °,
7-Chlor-1-(2-äthoxyphenyl)-1H,3H-chinazolin-
2,4-dion, F = 178 °, und
5 7-Chlor-1-(3,4-dimethylphenyl)-1H,3H-
chinazolin-2,4-dion, F ca. 300 °.

Beispiel 2

- Man kocht 2,66 g 1-(3-Methylbenzyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-
dion und 1,6 ml Methyljodid 3 Stunden in 30 ml 2,8 %iger
10 methanolischer NaOH. Nach dem Erkalten wird der erhaltene
Niederschlag filtriert, mit Wasser gewaschen und aus
Äthanol umkristallisiert. Man erhält 3-Methyl-1-(3-methyl-
benzyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 158 °.

- Das Ausgangsprodukt wird wie folgt hergestellt: Man
15 kocht 0,15 Mol Anthranilsäure, 0,15 Mol 3-Methylbenzyl-
bromid und 0,08 Mol K₂CO₃ 11 Stunden in 70 ml Wasser
und erhält nach dem Erkalten N-(3-Methylbenzyl)-
anthranilsäure als Niederschlag. Man erhitzt ein
äquimolares Gemisch aus N-(3-Methylbenzyl)-anthranil-
20 säure und Harnstoff 6 Stunden auf 160 °, läßt das
Reaktionsgemisch erkalten und erhält nach Umkristalli-
sieren des Gemisches aus Äthanol 1-(3-Methylbenzyl)-1H,
3H-chinazolin-2,4-dion, F = 193 °.

Beispiel 3

- 25 Man rührt ein Gemisch aus 2 g Natriumhydrid, 40 ml Di-
methylformamid und 3,5 g 1-(2-Methylallyl)-1H,3H-
chinazolin-2,4-dion 40 Minuten bei Raumtemperatur unter
Stickstoff, kühlt kann das Gemisch auf 0°, gibt 6,2 g

809820/0446

1-Chlor-2-morpholinoäthan-hydrochlorid zu, erhitzt 12 Stunden auf 85 °, gießt nach dem Erkalten in Wasser, extrahiert mit Chloroform und erhält nach Abdestillieren des Lösungsmittels 1-(2-Methylallyl)-3-(2-morpholino-
 5 äthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 105 ° (aus Äthanol); Pikrat F = 168 °, Jodmethylat F = 230 °, Oxalat F = 195 °, Hydrochlorid F = 190 °.

Analog erhält man aus 1-(2-Methylallyl)-1H,3H-chinazolin-3,4-dion und 1-Chlor-2-piperidinoäthan das 1-(2-Methyl-
 10 allyl)-3-(2-piperidinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, Pikrat F = 207 °, Jodmethylat F = 203 °.

Beispiel 4

Man gibt zu 11,3 g 2-Isocyanato-benzoylchlorid, gelöst in 125 ml trockenem Toluol bei 5 ° unter Rühren und unter
 15 Stickstoff, ein Gemisch aus 7,1 g 2,4-Dimethylanilin, 10,2 g Tri-n-butylamin und 190 ml trockenem Toluol, rührt 12 Stunden bei 20 ° und weitere 7 Stunden bei 110 °, destilliert das Lösungsmittel ab, wäscht den Rückstand mit 50 ml Wasser und 50 ml Äthanol und erhält
 20 nach Umkristallisieren des Rückstands aus Äthanol 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 221 °.

Beispiel 5

Analog Beispiel 2 erhält man aus 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion über das Na-Salz durch Umsetzen
 25 mit Methyljodid das 3-(2,4-Xylyl)-1-methyl-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 184 °.

Analog Beispiel 3 erhält man aus dem Na-Salz des 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions durch Umsetzen mit den entsprechenden Halogeniden der Formel V die in den folgenden Beispieln 6 bis 33 genannten Verbindungen der Formel I:

| Bei- spiel | Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I |
|---------------|---|
| 6 | durch Umsetzen mit Äthylbromid das 1-Äthyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 116 °; |
| 10 | 7 durch Umsetzen mit Propylbromid das 1-Propyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 158 - 159 °; |
| 15 | 8 durch Umsetzen mit Butylbromid das 1-Butyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 131 °; |
| | 9 durch Umsetzen mit Isobutylbromid das 1-Isobutyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 121 °; |
| 20 | 10 durch Umsetzen mit Allylbromid das 1-Allyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 145 - 146 °; |
| | 11 durch Umsetzen mit 1-Brom-2-butene das 1-(2-Butenyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 108 °; |
| 25 | 12 durch Umsetzen mit 2-Methylallylchlorid das 1-(2-Methyl-allyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 125 °; |
| 30 | 13 durch Umsetzen mit Propargylchlorid das 1-Propargyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 195 °; |

| Bei- spiel | Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I |
|---------------|--|
| 14 | durch Umsetzen mit 2-Chloroessigsäureäthyl- ester das 1-Äthoxycarbonylmethyl-3-(2,4- xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 70 - 75 °; |
| 15 | durch Umsetzen mit Benzoylchlorid das 1-Benzoyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin- 2,4-dion, F = 180 - 181 °; |
| 16 | durch Umsetzen mit Benzylchlorid das 1- Benzyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4- dion, F = 163 °; |
| 17 | durch Umsetzen mit 2-Chlorbenzylchlorid das 1-(2-Chlorbenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H- chinazolin-2,4-dion, F = 160 °; |
| 18 | durch Umsetzen mit 4-Chlorbenzylchlorid das 1-(4-Chlorbenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H- chinazolin-2,4-dion, F = 183 °; |
| 19 | durch Umsetzen mit 4-Brombenzylchlorid das 1-(4-Brombenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H- chinazolin-2,4-dion, F = 212 °; |
| 20 | durch Umsetzen mit 2-Methylbenzylbromid das 1-(2-Methylbenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H- chinazolin-2,4-dion, F = 160 °; |
| 21 | durch Umsetzen mit 3-Methylbenzylbromid das 1-(3-Methylbenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-china- zolin-2,4-dion, F = 120 °; |
| 22 | durch Umsetzen mit 4-Methylbenzylchlorid das 1-(4-Methylbenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H- chinazolin-2,4-dion, F = 160 °; |
| 23 | durch Umsetzen mit 1-Naphthylmethylchlorid das 1-(1-Naphthylmethyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H- chinazolin-2,4-dion, F = 223 °; |

| Bei- spiel | Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I |
|---------------|---|
| 24 | durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 4-chlormethylpyridins das 1-(4-Pyridylmethyl)- |
| 5 | 3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 160 °, Pikrat F = 260 °, Hydrochlorid F = 110 °, Jodmethylat F = 190 °; |
| 25 | durch Umsetzen mit 1-Chlor-3-dimethylamino- propan das 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3- |
| 10 | (2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, Pikrat F = 264 °, Hydrochlorid F = 184 °, Jodmethylat F = 264 °; |
| 26 | durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid das 1- Chlor-2-piperidinoäthans des 1-(2-Piperidino- |
| 15 | äthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4- dion, F = 143 °, Pikrat F = 165 °, Hydro- chlorid F = 255 °, p-Toluolsulfonat F = 195 °, Jodmethylat F = 234 °; |
| 27 | durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 1- Chlor-2-morpholinoäthans das 1-(2-Morpholino- |
| 20 | äthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4- dion, F = 162 °, Pikrat F = 215 °, Hydro- chlorid F = 280 °, p-Toluolsulfonat F = 135 °, Jodmethylat F = 230 °; |
| 25 | 28 durch Umsetzen mit Pentylbromid das 1-Pentyl- 3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 88 °; |
| 29 | durch Umsetzen mit Hexylbromid das 1-Hexyl- 3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 89 °; |
| 30 | 30 durch Umsetzen mit 2-Chloräthanol das 1- (2-Hydroxyäthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-china- zolin-2,4-dion, F = 130 °; |

809820/0446

2652144

| Bei- spiel | Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I |
|---------------|--|
| 31 | durch Umsetzen mit Methyl-4-chlorbutyrat |
| 5 | das 1-(3-Methoxycarbonylpropyl)-3-(2,4- xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 105 °; |
| 32 | durch Umsetzen mit 1-Chlor-2,3-dihydroxy- propan das 1-(2,3-Dihydroxypropyl)-3-(2,4- xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 55 °; |
| 10 | 33 |
| 15 | durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 1-Chlor-3-piperidinopropans das 1-(3- Piperidinopropyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H- chinazolin-2,4-dion, F = 125 °, Hydrochlorid F = 205 °, Pikrat F = 195 °, Oxalat F = 160 °, Jodmethylat F = 175 °, p-Tolylsulfonat F = 200 °. |

Beispiel 34

Man kocht 2 g 1-Äthoxycarbonylmethyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-
20 chinazolin-2,4-dion 6 Stunden in 60 ml 2 normaler
wässriger Salzsäure, destilliert das Lösungsmittel ab
und erhält nach Umkristallisieren des Rückstands aus
Äthanol 1-Hydroxycarbonylmethyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-
chinazolin-2,4-dion, F = 165 °.

25 Beispiel 35

(a) Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzen des Na-
Salzes des 1-(2-Butenyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions
mit dem Hydrochlorid des 1-Chlor-2-morpholinoäthans

809820/0446

das 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 95°.

- 5 (b) Man leitet 2 Stunden Chlorwasserstoffgas durch eine Lösung von 1 g 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion in 40 ml Äthylacetat, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach Umkristallisieren des Rückstands aus Äthanol das Hydrochlorid des 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions, F = 195°.
- 10 In analoger Weise können die anderen in dieser Anmeldung genannten Hydrochloride hergestellt werden.
- 15 (c) Man kocht äquimolare Mengen von 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion und Pikrinsäure 1 Stunde in Äthanol und erhält nach Umkristallisieren des Niederschlags aus Äthanol das Pikrat des 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions, F = 228°.
- In analoger Weise können die anderen in dieser Anmeldung genannten Pikrate hergestellt werden.
- 20 (d) Man kocht äquimolare Mengen von 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion und Oxalsäure 1 Stunde in Methanol, läßt 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen und erhält nach Umkristallisieren des Niederschlags aus Äthanol des Oxalat des
- 25 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions, F = 227°.

In analoger Weise können die anderen in dieser Anmeldung genannten Oxalate hergestellt werden.

- (e) Man rührt 0,004 Mol 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholino-
äthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion mit 10 g Methyl-
jodid bei Raumtemperatur 2 Stunden in 100 ml Aceton,
destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach
5 Umkristallisieren des Lösungsmittels aus Äthanol
das Jodmethylat des 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholino-
äthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions, F = 215 °.

In analoger Weise können die anderen in dieser An-
meldung genannten Jodmethyle hergestellt werden.

10 Beispiel 36

Analog Beispiel 3 erhält man aus dem Na-Salz des 1-(2-
Butenyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions durch Umsetzen mit
dem Hydrochlorid des 4-Chlormethylpyridins das 1-(2-
Butenyl)-3-(4-pyridylmethyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion,
15 F = 145 °, Hydrochlorid F = 257 °, Pikrat F = 187 °,
Oxalat F = 155 °, Jodmethylat F = 70 °.

Analog Beispiel 4 sind durch Umsetzen von 2-Isocyanato-
benzoylchlorid mit den entsprechenden Dimethylanilinen
der Formel VII die in den folgenden Beispielen 37 bis
20 40 genannten Verbindungen der Formel I erhältlich

| Bei- spiel | Dimethylanilin der Formel VII und Ver- bindung der Formel I |
|---------------|---|
| 37 | durch Umsetzen mit 2,3-Dimethylanilin das 3-(2,3-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 275 °; |
| 25 38 | durch Umsetzen mit 2,5-Dimethylanilin das 3-(2,5-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 228; |

| Bei- spiel | Dimethylanilin der Formel VII und Ver- bindung der Formel I |
|---------------|---|
| 39 | durch Umsetzen mit 2,6-Dimethylanilin das 3-(2,6-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 220 °; |
| 5 40 | durch Umsetzen mit 3,4-Dimethylanilin das 3-(3,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 259 °. |

Beispiel 41

- 10 Man kocht 8 g 1-(2-Cyanoäthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-china-
zolin-2,4-dion (F = 132 °), 2 Stunden mit 45 ml 35,5
%iger wässriger Salzsäure und erhält nach Abdestillieren
des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstands
aus Äthanol 1-(2-Hydroxycarbonyläthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,
15 3H-chinazolin-2,4-dion, F = 240 °.

Das Ausgangsmaterial ist erhältlich durch 24stündiges
Rühren eines Gemisches aus 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-china-
zolin-2,4-dion und Acrylnitril in Pyridin in Gegenwart
von Benzyltrimethylammoniumhydroxyd bei 70 °.

- 20 Analog Beispiel 3 sind aus dem Na-Salz des 3-(2,3-Xylyl)-
1H,3H-chinazolin-2,4-dions durch Umsetzen mit dem ent-
sprechenden Halogenid der Formel V die in den folgenden
Beispielen 42 bis 44 genannten Verbindungen der Formel I
erhältlich:

809820/0446

| Bei- spiel | Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I |
|---------------|--|
| 42 | durch Umsetzen mit Methyljodid das 1-Methyl- 3-(2,3-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 202 °; |
| 5 43 | durch Umsetzen mit Äthylbromid das 1- Äthyl-3-(2,3-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4- dion, F = 146 °; |
| 10 44 | durch Umsetzen mit Butylbromid das 1-Butyl- 3-(2,3-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 148 °. |

Analog Beispiel 3 sind aus dem Na-Salz des 3-(2,6-Xylyl)-
1H,3H-chinazolin-2,4-dions durch Umsetzen mit dem ent-
sprechenden Halogenid der Formel V die in den folgenden
15 Beispielen 45 bis 49 genannten Verbindungen der Formel I
erhältlich:

| Bei- spiel | Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I |
|---------------|--|
| 20 45 | durch Umsetzen mit Methyljodid das 1-Methyl- 3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 165 °; |
| 46 | durch Umsetzen mit Äthylbromid das 1-Äthyl- 3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 175 °; |
| 25 47 | durch Umsetzen mit Butylbromid das 1-Butyl- 3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 140 °; |
| 30 48 | durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 1-Chlor- -2-morpholinoäthans das 1-(2-Morpholinoäthyl)- 3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 180 °, Hydrochlorid F = 160 °, Pikrat F = 230 °, Jodmethylat F = 250 °; |

| Bei- spiel | Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I |
|---------------|---|
| 5 49 | durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 4-Chlormethylpyridins das 1-(4-Pyridylmethyl)- 3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 183 °, Hydrochlorid F > 340 °, Pikrat F = 165 °, Jodmethylat F = 160 °. |

Beispiel 50

Man leitet durch eine Suspension von 4 g 2,4-Dimethyl-N-
 10 (2-methylaminobenzoyl)-anilin in 60 ml Toluol bei 80 °
 Phosgen, stellt nach 1 Stunde die Phosgenzufuhr ab, kocht
 das Reaktionsgemisch 1 Stunde, läßt erkalten und erhält
 nach Umkristallisieren des Niederschlags aus Äthanol das
 1-Methyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F =
 15 184 °.

Die nachstehenden Beispiele betreffen Mischungen von
 Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch
 unbedenklichen Säureadditionssalze und/oder ihrer
 quartären Salze mit in der Pharmazie üblichen Träger-
 20 oder Hilfsstoffen, welche vor allem als Arzneimittel ver-
 wendet werden können.

Beispiel A

Ein Gemisch, bestehend aus 50 g 1-(2-Morpholinoäthyl)-
 3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dionhydrochlorid,
 25 2 g Cellulose, 50 g Lactose, 16 g Maisstärke und 2 g
 Magnesiumstearat, wird in üblicher Weise zu Tabletten
 gepreßt, derart, daß jede Tablette 50 mg des Wirkstoffs
 enthält.

Beispiel B

Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug, bestehend aus Zucker, Maisstärke, Talk und Tragant, überzogen werden.

Analog sind Tabletten und Dragees erhältlich, die eine oder mehrere der übrigen Wirkstoffe der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und/oder eines ihrer quartären Salze enthalten.

809820/0446